

LA GESTIONE SANITARIA DELLA PANDEMIA COVID-19: CONSIDERAZIONI SU ALCUNI ASPETTI CONTROVERSI

Marco Cosentino

*Medico Chirurgo, Dottore di Ricerca in Farmacologia e Tossicologia, Professore Ordinario di
Farmacologia nella Scuola di Medicina dell'Università degli Studi dell'Insubria – E-mail:
marco.cosentino@uninsubria.it*

Memoria dell'intervento svolto il 16 aprile 2023 nella Scuola Popolare Antonio Gramsci (<https://www.storiauniversale.it/>) in occasione dell'incontro sul tema “Le menzogne sulla pandemia COVID”.

Introduzione

Secondo le fonti ufficiali, la pandemia COVID-19 in tre anni – dai primi mesi del 2020 a oggi – avrebbe colpito in tutto il mondo poco più di 760 milioni di persone causando poco meno di 7 milioni di morti.¹ Per confronto, l'influenza spagnola tra il 1918 e 1920 si stima colpì circa 500 milioni di persone con un numero di morti compreso tra i 20 e i 100 milioni.² Se da un lato il ruolo del virus SARS-CoV-2 quale agente causale del COVID-19 è accertato fin dal principio della pandemia,³ dall'altro lato è ancora oggi questione aperta l'origine del virus, se naturale per spontaneo passaggio da una specie animale all'altra oppure artificiale per modificazione in bio-laboratori, e in questa seconda ipotesi se la sua diffusione sia stata accidentale oppure deliberata. Considerando gli interessi e gli equilibri globali in gioco, è altamente improbabile che la questione possa essere chiarita, almeno entro questa generazione. A tal proposito, accanto a molteplici e al momento inconcludenti studi sulla struttura genetica e molecolare del virus, val tuttavia la pena segnalare la prima ricerca che ha ricercato tracce di SARS-CoV-2 in campioni prelevati a inizio 2020 nel mercato di Wuhan in Cina, fin qui considerato il punto di origine della pandemia. In base ai risultati, nessun campione prelevato dagli animali in vendita è risultato positivo, e gli unici campioni contenenti tracce del virus sono di natura “ambientale”.⁴ Non è certo intenzione trattare in questa sede questioni di tale portata e

1

<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5338&lingua=italiano&menu=vuoto>

² https://it.wikipedia.org/wiki/Influenza_spagnola

³ <https://it.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2>

⁴ Lewis D, Kozlov M, Lenharo M. COVID-origins data from Wuhan market published: what scientists think. Nature. 2023 Apr 5. doi: 10.1038/d41586-023-00998-y.

complessità. Altrettanto, questi brevi appunti non intendono in alcun modo realizzare una fedele cronistoria delle diverse fasi che hanno caratterizzato questi tre anni di pandemia. L'obiettivo, alquanto modesto, è se mai di fornire elementi utili ad inquadrare in maniera critica alcuni degli aspetti che maggiormente hanno influenzato la vita degli individui e delle collettività. Tra questi tratteremo in particolare delle cure per COVID-19, dei test per la diagnosi di COVID-19 e della loro utilità, e infine dei vaccini COVID-19, della loro efficacia e dei loro profili di sicurezza.

Le cure

Quando nel marzo del 2020 l'OMS dichiarò pandemia la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), secondo i dati ufficiali, l'Italia aveva 12.462 casi confermati e 827 decessi, con un apparente tasso di mortalità del 6,64%, e la Cina era stato l'unico paese con un numero più elevato di decessi registrati. L'approccio iniziale delle Autorità sanitarie italiane fu di contenere la diffusione del SARS-CoV-2, basandosi essenzialmente sul distanziamento sociale, l'isolamento e il test virologico dei pazienti, con il tracciamento e la quarantena dei contatti asintomatici. Anche le autopsie su soggetti la cui morte era stata causata da COVID-19 furono sconsigliate. Fortunatamente, nonostante tali raccomandazioni, alcuni studi autoptici furono comunque realizzati e portarono alla descrizione dettagliata delle lesioni polmonari infiammatorie nei pazienti con COVID-19, con danno alveolare diffuso, formazione di membrane ialine, iperplasia atipica dei pneumociti e frequente coagulopatia estesa. Queste evidenze rappresentarono immediatamente un solido razionale per l'uso precoce di farmaci antinfiammatori, antiplastrinici e anticoagulanti.

Purtroppo, le evidenze di questi studi furono recepite solo in parte in varie versioni delle linee guida delle Autorità sanitarie italiane per il trattamento precoce dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, fino all'ultima versione, che raccomandava solo il trattamento sintomatico della temperatura corporea elevata con paracetamolo ed eventualmente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mettendo in guardia contro l'uso estensivo di glucocorticoidi ed eparine a basso peso molecolare e sconsigliando antibiotici, idrossiclorochina e altri antivirali. Ad un certo punto, anche l'Agenzia italiana del farmaco, AIFA, negò l'autorizzazione all'uso dell'idrossiclorochina nel COVID-19, una decisione senza precedenti e in conflitto con il diritto dei medici di prescrivere terapie nel migliore interesse del loro paziente, prerogativa esclusiva del medico, garantita dalla legge.

Non vanno poi scordate in questa sede le controversie sull'uso del plasma ottenuto da persone guarite da COVID-19. Impiegato da subito e autorizzato ad esempio in USA dalla FDA fin dall'estate del 2020,⁵ in Italia non è mai stato considerato un'opzione e il suo uso è rimasto occasionale e spesso più o meno implicitamente scoraggiato.

⁵ <https://www.fda.gov/media/141480/download>

Le tormentate vicende delle cure a domicilio per il COVID-19 con particolare riguardo al nostro paese sono descritte e discusse tra l'altro in un articolo incluso nella *bibliografia di approfondimento* (Fazio et al., 2022). Nella medesima sezione è incluso uno studio che documenta le esperienze "sul campo" dei medici che tra il 2020 e il 2021 volontariamente prestarono assistenza a domicilio nell'ambito della rete promossa dall'associazione IppocrateOrg (Cosentino, Vernocchi et al., 2022). Lo studio riporta l'esperienza di cura di 392 pazienti COVID-19, molti dei quali anziani e con varie patologie croniche, presi in carico nei diversi stadi di malattia, oltre un terzo già con interessamento polmonare. In questa serie di pazienti, l'uso individualizzato di associazioni di integratori e vitamine, FANS, corticosteroidi, antibiotici e anticoagulanti, con la costante supervisione di un medico, si è associata alla guarigione in tutti i casi tranne uno, deceduto dopo ricovero ospedaliero. Questo studio rappresenta ancora oggi una delle pochissime descrizioni di esperienze di cura nel mondo reale, e riporta una letalità di COVID-19 dello 0,2%, mentre nello stesso periodo, la letalità del COVID-19 in Italia era superiore al 3%.

Infine per completezza va menzionato il tema dello sviluppo di anticorpi monoclonali e di nuovi antivirali, su cui le strategie delle istituzioni e delle industrie hanno puntato sin dal principio. Purtroppo vari fattori, a partire dalla difficoltà di accesso e di impiego di questi farmaci, ne hanno limitato la diffusione. Sugli anticorpi monoclonali AIFA avviò un programma di monitoraggio dell'uso e degli effetti, dei cui risultati tuttavia non si ha notizia. Riguardo agli antivirali, valga invece accennare alla vicenda di molnupiravir (commercializzato con il nome di Lagevrio), cui l'agenzia europea dei medicinali EMA ha recentemente negato l'autorizzazione standard adducendo come ragione la mancanza di efficacia.⁶ Giova tuttavia ricordare che, sebbene la notizia sia stata sempre accompagnata dalla precisazione "nessun problema di sicurezza", il meccanismo antivirale di molnupiravir consiste nell'indurre nel virus mutazioni del genoma il cui accumulo dovrebbe rivelarsi letale. Da subito fu tuttavia segnalata la possibilità che la mutagenicità potesse essere anche a carico delle cellule di mammifero,⁷ e più di recente è stato documentato il ruolo del farmaco nell'indurre nuove varianti virali.⁸ Pare dunque riconfermarsi che gli antivirali in generale siano una categoria che include in massima parte farmaci con scarsa efficacia, con rare rimarchevoli eccezioni tra le quali per ora non rientrano gli antivirali per SARS-CoV-2.

I test diagnostici

I test diagnostici per l'infezione da SARS-CoV-2 si suddividono in due grandi categorie: gli antigenici, che identificano le proteine virali, e i molecolari, che identificano invece gli acidi nucleici

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961695/>

⁸ <https://www.nature.com/articles/d41586-023-00347-z>

che del virus costituiscono il genoma. Tratteremo qui soltanto i primi, di uso semplice e immediato a differenza dei secondi che richiedono la disponibilità di complesse apparecchiature analitiche e di personale dedicato per la verifica degli esiti.

L'impiego dei test diagnostici per COVID-19, da mera procedura integrativa del processo di diagnosi clinica di COVID-19, diviene tema sociale e politico, individuale e collettivo, con l'introduzione della certificazione verde COVID-19 (c.d. Green Pass, GP), motivata "al fine di tutelare la salute pubblica e mantenere adeguate condizioni di sicurezza", tant'è che anche il titolo del dl n.127/21 asserisce che l'atto contiene "misure urgenti per assicurare lo svolgimento in sicurezza del lavoro".⁹ Con il dl 172/21, recante misure urgenti per il contenimento dell'epidemia da COVID-19 e per lo svolgimento in sicurezza delle attività economiche e sociali, l'uso del GP viene poi esteso e viene introdotto l'obbligo vaccinale per categorie a contatto con il pubblico.¹⁰

Tutti questi provvedimenti si fondano sull'assunto che la non contagiosità sia garantita dalle tre condizioni che consentono la concessione del GP, ovvero:

- aver completato un ciclo vaccinale,
- esser guariti da COVID-19,
- essersi sottoposti nelle precedenti 48 ore a un tampone per la ricerca di SARS-CoV-2 con esito negativo.

Abbiamo trattato estesamente il tema in un testo incluso in un volume dedicato alla pandemia e pubblicato lo scorso anno (Cosentino, 2022), dal quale estesi brani di questa sezione sono ricavati. In quella trattazione argomentammo, con precisi riferimenti, perché e come l'unica condizione delle tre qui sopra elencate che con ragionevolmente buona probabilità indica la non contagiosità è l'aver eseguito un tampone con esito negativo, e dunque, ove per ragioni di sicurezza e salute pubblica si volesse ridurre il rischio di contatto con individui potenzialmente contagiosi, la misura più efficace sarebbe l'esecuzione di tamponi, eventualmente ripetuti a distanza di qualche giorno. Qui di seguito illustriamo brevemente le ragioni di questa affermazione.

Allo scopo di inquadrare l'utilità dei test diagnostici per l'identificazione del contagio da virus SARS-CoV-2 (c.d. tamponi o test antigenici rapidi), conviene richiamare alcuni riferimenti. Secondo le direttive europee,¹¹ i requisiti minimi di prestazione dei test devono essere:

⁹ LEGGE 19 novembre 2021, n. 165 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 21 settembre 2021, n. 127, recante misure urgenti per assicurare lo svolgimento in sicurezza del lavoro pubblico e privato mediante l'estensione dell'ambito applicativo della certificazione verde COVID-19 e il rafforzamento del sistema di screening. (21G00182) (GU Serie Generale n.277 del 20-11-2021) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/11/20/21G00182/sg>

¹⁰ LEGGE 21 gennaio 2022, n. 3 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 26 novembre 2021, n. 172, recante misure urgenti per il contenimento dell'epidemia da COVID-19 e per lo svolgimento in sicurezza delle attività economiche e sociali. (22G00006) (GU Serie Generale n.19 del 25-01-2022) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/01/25/22G00006/sg>

¹¹ https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness_response/docs/covid-19_rat_common-list_en.pdf

- **sensibilità** nelle valutazioni indipendenti dei partecipanti non selezionati, uguale o superiore al 90%;
- **specificità** superiore al 98%.

Si tenga presente che la **sensibilità** corrisponde alla proporzione dei soggetti realmente malati e positivi al test (veri positivi) rispetto all'intera popolazione dei malati¹², mentre la **specificità** è la probabilità di un risultato negativo in soggetti sicuramente sani, e si esprime come il rapporto fra i veri negativi e il totale dei sani¹³

Quel che tuttavia ci dice la reale utilità diagnostica di un test sono il valore predittivo positivo (*positive predictive value*, PPV) e il valore predittivo negativo (*negative predictive value*, NPV). Il **PPV** è quota di soggetti veri positivi sul totale dei positivi (veri e falsi positivi), ovvero probabilità che un individuo abbia la condizione ricercata quando il test è positivo, mentre il **NPV** è la quota di soggetti veri negativi sul totale dei negativi (veri e falsi negativi), ovvero probabilità che un individuo NON abbia la condizione ricercata quando il test è negativo¹⁴. Il valore predittivo di un qualsiasi test dipende dalla diffusione della condizione ricercata nella popolazione testata. Questo aspetto sfugge ai più, e anche molti, troppi medici non si rendono conto delle sue implicazioni.

Vediamo quali sono il PPV e il NPV per un test antigenico rapido SARS-CoV-2 che rispetti i parametri minimi di prestazione fissati dal documento del Consiglio d'Europa (sensibilità almeno 90% e specificità almeno 98%), ipotizzando una circolazione di SARS-CoV-2 dell'1% e poi del 3% e infine del 10%. Inserendo i valori di sensibilità (90%), specificità (98%) e diffusione del virus (1%) otteniamo:

PPV = 31.25% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 30.22%-32.30%)

NPV = 99.90% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 99.88%-99.91%)

Questo significa che un responso di positività è con elevata probabilità (69%) falso (falso positivo) ma che un responso di negatività è con elevatissima probabilità (99,90%) vero (vero negativo). In altri termini, l'impiego di questi test diagnostici fornisce le proprie migliori prestazioni nella verifica di negatività.

Ripetiamo il calcolo per una circolazione di SARS-CoV-2 del 3%:

PPV = 58.19% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 57.08%-59.30%)

NPV = 99.69% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 99.65%-99.72%)

¹² [https://it.wikipedia.org/wiki/Sensibilit%C3%A0_\(statistica\)](https://it.wikipedia.org/wiki/Sensibilit%C3%A0_(statistica))

¹³ <https://it.wikipedia.org/wiki/Specificit%C3%A0>

¹⁴ <https://it.wikipedia.org/wiki/Predittivit%C3%A0>

Un responso di positività è in tal caso falso con probabilità un po' minore (42%) (falso positivo) e un responso di negatività rimane con elevatissima probabilità (99,69%) vero (vero negativo).

Infine, ripetiamo il calcolo per una circolazione di SARS-CoV-2 del 10%:

PPV = 91.75% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 91.21%-92.26%)

NPV = 98.89% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 98.82%-98.95%)

Data l'elevata circolazione, si riduce moltissimo, in caso di positività, la probabilità di falso positivo (8%) ma un responso di negatività rimane sempre molto probabilmente vero (98,89%).

Una comune critica rivolta alla validità dei test antigenici è che molti di essi possano avere valori di sensibilità e specificità inferiori a quelli dichiarati. I principali studi che vengono di regola citati a tal proposito¹⁵ riportano di regola valori più bassi di sensibilità, che – come detto – ha a che fare con la capacità del test di identificare i “veri positivi”, e non influenza invece la capacità di identificare i “veri negativi”. Ad esempio, una sensibilità del 70%, come quella riportata in alcuni studi, porta con una specificità al 98% e una circolazione virale dell'1%, ai valori seguenti:

PPV = 26.12% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 8.18%-58.38%)

NPV = 99.69% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 99.58%-99.77%)

In pratica, un responso positivo avrebbe bassa attendibilità mentre un responso negativo, che è quel che conta ai fini dell'accertamento della non contagiosità della persona, avrebbe il 99,7% di probabilità di essere un “vero negativo”.

Anche ove – oltre alla sensibilità – pure la specificità fosse inferiore agli standard indicati, ad esempio ove assumesse il valore di 85% come in alcuni studi, nelle medesime condizioni dell'esempio precedente (sensibilità: 70%, circolazione virale: 1%) avremmo:

PPV = 4.50% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 2.82%-7.10%)

NPV = 99.64% (con intervallo di credibilità/confidenza al 95% di 99.52%-99.74%)

In queste condizioni, un responso positivo non avrebbe alcun significato mentre un responso negativo avrebbe ancora oltre il 99,6% di probabilità di essere un “vero negativo”.

In conclusione, l'impiego dei test antigenici rapidi per identificare i soggetti negativi al contagio da SARS-CoV-2 garantisce sempre, anche in condizioni di sensibilità e specificità inferiori a quelle fissate e in linea di principio garantite dagli organismi regolatori, risultati eccellenti. Anche volendo ignorare le ragioni giuridiche alla base dell'inaccettabilità e dell'illegittimità del Green Pass

¹⁵ Blairon L, Cupaiolo R, Thomas I, Piteüs S, Wilmet A, Beukinga I, Tré-Hardy M. Efficacy comparison of three rapid antigen tests for SARS-CoV-2 and how viral load impact their performance. J Med Virol. 2021 Oct;93(10):5783-5788, oppure Treggiari D, Piubelli C, Caldrea S, Mistretta M, Ragusa A, Orza P, Pajola B, Piccoli D, Conti A, Lorenzi C, Serafini V, Boni M, Perandin F. SARS-CoV-2 rapid antigen test in comparison to RT-PCR targeting different genes: A real-life evaluation among unselected patients in a regional hospital of Italy. J Med Virol. 2021 Oct 7. doi: 10.1002/jmv.27378. Online ahead of print.

e degli obblighi e divieti a esso associati, rimane il fatto che un semplice tampone antigenico rapido avrebbe garantito con elevatissima probabilità la non contagiosità di una persona, in misura peraltro molto maggiore rispetto alla condizione di vaccinato. De vaccini COVID-19 ci occuperemo in maggior dettaglio nell'ultima parte di questa breve trattazione.

I vaccini

Nell'Unione Europea, i vaccini COVID-19 approvati sono oggi otto: Comirnaty (BioNTech e Pfizer), COVID-19 Vaccine Valneva, Nuvaxovid (Novavax), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Jcovden (Janssen), VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur) e Bimervax (HIPRA Human Health S.L.U.).

Tra questi, Comirnaty e Spikevax sono prodotti a RNA, Vaxzevria e Jcovden a DNA/vettore adenovirale, Nuvaxovid, VidPrevtyn Beta e Bimervax contengono diverse versioni della proteina Spike, e infine Valneva contiene il virus intero inattivato. Per motivi non chiari, solo i primi quattro sono autorizzati per un ciclo vaccinale primario mentre tutti gli altri possono essere impiegati solamente come richiami.

Tratteremo qui di seguito in dettaglio i vaccini COVID-19 a RNA, che sono stati somministrati alla massima parte della popolazione europea e più in generale occidentale, per ragioni probabilmente soprattutto politiche e commerciali. I vaccini a DNA/vettore adenovirale sono stati infatti fin da subito marginalizzati a causa di controversie sul loro profilo di sicurezza. E' tuttavia importante aver presente che nel mondo sono in diverse fasi di sviluppo preclinico e clinico quasi quattrocento diversi vaccini COVID-19, che impiegano oltre una decina di piattaforme tecnologiche differenti, una buona parte delle quali del tutto convenzionali e analoghe ai vaccini che siamo abituati a conoscere.¹⁶ E' tuttavia estremamente improbabile che nell'UE qualcuno di questi prodotti possa in futuro rendersi disponibile, stante l'attuale situazione geopolitica e economico-commerciale globale.

Premessa

L'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) definisce un "prodotto medicinale" come "sostanza o combinazione di sostanze destinata a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia o a ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica."¹⁷ Ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tutti i prodotti medicinali sono soggetti alla medesima normativa generale, che tuttavia viene declinata diversamente, sulla base di specifiche linee guida applicative, a

¹⁶ <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

¹⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product>

seconda che il prodotto venga inquadrato come vaccino, come farmaco (“*pharmaceutical drug*”, ovvero una preparazione contenente uno o più principi attivi) oppure come prodotto medicinale per terapia avanzata (“*advanced therapy medicinal product*”, categoria che include le terapie geniche, le terapie con cellule somatiche e le terapie con tessuti ingegnerizzati).¹⁸

I vaccini COVID-19, per quanto pienamente inquadrati a fini regolatori come vaccini, presentano caratteristiche che più opportunamente li dovrebbero collocare tra le “*pharmaceutical drugs*”. Abbiamo avuto modo di discutere le implicazioni e le conseguenze di questo malinteso in una nostra recente pubblicazione.¹⁹

I vaccini COVID-19 sono farmaci e non vaccini convenzionali

Abbiamo avuto modo di trattare approfonditamente la questione e le sue implicazioni in un recente studio (Cosentino e Marino, 2022). Sebbene in quello studio la trattazione riguardi apparentemente i soli vaccini COVID-19 a RNA, le osservazioni e le considerazioni in essa formulate si adattano in massima parte anche ai prodotti del tipo DNA/vettore adenovirale e in certa misura anche agli altri vaccini COVID-19 approvati in UE. Nella nostra pubblicazione, così spieghiamo la questione:

*[...] Considerare i vaccini a mRNA COVID-19 alla stregua di semplici vaccini convenzionali è stato un grave malinteso, poiché hanno caratteristiche del tutto distinte e peculiari e in modi specifici riflettono meglio i prodotti farmaceutici e dovrebbero quindi essere considerati come tali. I vaccini a mRNA COVID-19 contengono mRNA attivo della proteina S di SARS-CoV-2, che rappresenta allo stesso tempo un profarmaco e un principio attivo. Per quanto possa suonare anticonvenzionale definire il contenuto di un vaccino come un profarmaco, la definizione si applica senza dubbio a questi prodotti, non convenzionali anche in generale, data la loro concezione del tutto innovativa, che ha addirittura richiesto un aggiornamento del significato della parola "vaccino" sui vocabolari (vedi ad esempio il dizionario Merriam-Webster).²⁰ In quanto tali, questi prodotti necessitano urgentemente di un'adeguata concettualizzazione. **I vaccini convenzionali contengono uno o più antigeni, che rappresentano il loro componente attivo e che a loro volta esercitano il loro effetto agendo su bersagli endogeni (le cellule del sistema immunitario). Al contrario, i vaccini mRNA contengono una molecola (l'mRNA) che non è in grado di innescare alcuna risposta immunitaria anti-SARS-CoV-2 a meno che non sia tradotta dal metabolismo cellulare endogeno in una parte attiva che è la proteina S virale. In altri termini, gli mRNA contenuti nei vaccini***

¹⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>

¹⁹ Marco Cosentino, Franca Marino. Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike? International Journal of Molecular Sciences 2022, 23: 10881; <https://doi.org/10.3390/ijms231810881>.

²⁰ Merriam-Webster Dictionary. Vaccine. URL: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/vaccine>, e per confronto: Merriam-Webster Dictionary. Vaccine – screenshot taken on 18 January 2021 and saved by web.archive.org. URL: <https://web.archive.org/web/20210118194713/https://www.merriam-webster.com/dictionary/vaccine>.

soddisfano pienamente la definizione di “profarmaco” come riportato ad esempio nel Dizionario Merriam-Webster: “una sostanza farmacologicamente inattiva che si converte nell'organismo (come per azione enzimatica) in una sostanza farmacologicamente attiva”,²¹ che è il caso dell'mRNA derivato dal vaccino, convertito in proteina S attiva dai ribosomi attraverso la loro attività catalitica della peptidiltransferasi che lega insieme gli amminoacidi portando alla sintesi proteica. Secondo la classificazione convenzionale dei profarmaci,²² i vaccini a mRNA COVID-19 potrebbero essere classificati come profarmaci di tipo I poiché subiscono una conversione intracellulare. [...] I profarmaci mancano dell'attività farmacologica delle loro parti attive; tuttavia possono contribuire al profilo generale di sicurezza e tossicità del prodotto farmaceutico, pertanto la loro valutazione è solitamente inclusa nella valutazione complessiva dei nuovi preparati (nota 22).

Nei vaccini COVID-19 ci sono dunque almeno due sostanze con proprietà farmacotossicologiche non adeguatamente caratterizzate: l'RNA della proteina Spike e la proteina Spike stessa, nei vaccini a RNA o a DNA/vettore adenovirale prodotta come risultato della trascrizione/traduzione di RNA o DNA e negli altri contenuta come tale. Nel nostro studio citato descriviamo in dettaglio quanto si sa della farmaco-tossicologia dell'uno e dell'altra, evidenziando come i vari effetti sono tutti particolarmente preoccupanti rispetto ai possibili effetti avversi. Rimandiamo allo studio per una discussione approfondita, limitandoci qui a considerare che il legame della proteina Spike ad ACE2 è fattore scatenante per l'aggregazione piastrinica, la trombosi e l'infiammazione, nonché per l'ipertensione e altre malattie cardiovascolari, il legame a CD147 è coinvolto nel danno ai cardiomiociti così come nell'alterazione della morfologia degli eritrociti con conseguente sindrome da iperviscosità e anemia emolitica, e forse anche nei processi neurodegenerativi, il legame ai TLR ha molteplici conseguenze in termini di innesco e amplificazione di svariati fenomeni infiammatori, mentre il legame ai recettori di tipo alfa dell'ormone femminile estradiolo contribuisce con ogni probabilità a determinare i disturbi mestruali così frequenti nel sesso femminile dopo la vaccinazione²³ e non è escluso che possa avere un ruolo anche in relazione ai tumori estrogeno-dipendenti quali il carcinoma della mammella e dell'utero.²⁴

²¹ Merriam-Webster Dictionary. Prodrug. URL: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/prodrug>.

²² Wu, K.M., Farrelly, J.G. Regulatory perspectives of Type II prodrug development and time-dependent toxicity management: nonclinical Pharm/Tox analysis and the role of comparative toxicology. *Toxicology* 2007, 236, 1-6.

²³ La letteratura in proposito è vasta. Si vedano a titolo di mero esempio: Laganà AS, Veronesi G, Ghezzi F, Ferrario MM, Cromi A, Bizzarri M, Garzon S, Cosentino M. Evaluation of menstrual irregularities after COVID-19 vaccination: Results of the MECOVAC survey. *Open Med (Wars)*. 2022 Mar 9;17(1):475-484 e Zhang B, Yu X, Liu J, Liu J, Liu P. COVID-19 vaccine and menstrual conditions in female: data analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *BMC Womens Health*. 2022 Oct 5;22(1):403.

²⁴ Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):270-82.

Non aver considerato la natura di farmaci convenzionali dei vaccini COVID-19 ha avuto enormi conseguenze soprattutto per l'identificazione e la caratterizzazione dei loro effetti avversi. Vediamo brevemente quali.

I vaccini a COVID-19 come prodotti farmaceutici convenzionali: implicazioni regolatorie

Le agenzie regolatorie (FDA, EMA, ecc.) hanno definito a priori questi prodotti come vaccini convenzionali e, di conseguenza, hanno fatto riferimento alle linee guida applicabili sui prodotti vaccinali per definire la natura delle analisi, degli studi preclinici e delle sperimentazioni cliniche necessari per giungere all'autorizzazione. Le linee guida sulla valutazione dei vaccini sono fatte per prodotti che si presume non abbiano alcuna specifica attività farmaco-tossicologica e di conseguenza si concentrano quasi solo sulla loro capacità di stimolare il sistema immunitario. Al contrario, le linee guida sulla valutazione dei prodotti farmaceutici richiedono una valutazione globale della farmacodinamica, farmacocinetica e farmacologia clinica.

Ad esempio, l'applicazione delle linee guida per i prodotti farmaceutici avrebbe portato da subito a realizzare studi preclinici di laboratorio e nell'animale in grado di individuare i maggiori rischi cardiaci e tromboembolici, nonché a una sollecita e fondata definizione di tante altre questioni oggi ancora controverse quali ad esempio il possibile ruolo di questi vaccini COVID-19 nello scatenamento di patologie di natura neuropatica periferica e centrale, autoimmune e via dicendo.²⁵

Lo stesso vale per la valutazione clinica per la quale le linee guida dell'OMS sulla valutazione dei vaccini²⁶ sono coerenti con le linee guida non cliniche e trattano in primo luogo la valutazione dell'immunogenicità e della conseguente efficacia protettiva dei candidati vaccini. Una delle differenze più notevoli con le linee guida ICH per i prodotti farmaceutici è che "la raccolta di dati sui test di laboratorio di routine (analisi ematologiche, chimiche e delle urine) non è necessaria in molti studi clinici sui vaccini" (pagina 564). Al contrario, la semplice aggiunta di questi test laboratoristici negli studi autorizzativi avrebbe consentito di evidenziare alterazioni non clinicamente manifeste come ad esempio: positività agli anticorpi anti-PF4/polianione post-vaccinazione,²⁷ che segnalano il rischio di trombocitopenia trombotica immunitaria indotta dal vaccino (VITT); aumento di vari

²⁵ A mero titolo di esempio: Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, Pan HF. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022 Apr;165(4):386-401 e Frasca L, Ocone G, Palazzo R. Safety of COVID-19 Vaccines in Patients with Autoimmune Diseases, in Patients with Cardiac Issues, and in the Healthy Population. *Pathogens*. 2023 Feb 2;12(2):233.

²⁶ WHO Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017. URL: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/prequal/vaccines/who-trs-1004-web-annex-9.pdf>.

²⁷ Thiele, T., Ulm, L., Holtfreter, S., Schönborn, L., Kuhn, S.O., Scheer, C., Warkentin, T.E., Bröker, B.M., Becker, K., Aurich, K., Selleng, K., Hübner, N.O., Greinacher, A. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood* 2021, 138, 299-303.

marcatori infiammatori noti per predire il rischio a 5 anni di sindromi coronariche acute;²⁸ elevazione dei marcatori di danno cardiaco nel sangue;²⁹ e via dicendo.

Infine, ma non certo per importanza, aver considerato questi prodotti alla stregua di vaccini ha enormi implicazioni per la valutazione della sicurezza post-commercializzazione. A differenza dei criteri impiegati per la farmacovigilanza sui prodotti farmaceutici convenzionali, le linee guida AEFI dell'OMS utilizzano alcuni criteri alquanto restrittivi che tendono ad escludere il nesso di causalità nella maggior parte dei casi e che sono così riassumibili:

- la “plausibile finestra temporale” che AIFA fissa a 14 giorni ma che in generale nella letteratura scientifica non va mai oltre le 4-6 settimane, mentre la proteina Spike vaccinale è documentata nell'organismo anche mesi dopo le vaccinazioni;
- la necessità di confrontare a livello epidemiologico-statistico le frequenze con cui nella popolazione si manifesta un determinato evento avverso, criterio che discende direttamente dal negare che un vaccino possa avere effetti diversi e ulteriori rispetto alla mera stimolazione dell'immunità e della risposta infiammatoria (e invece come abbiamo discusso in precedenza i vaccini COVID-19 a mRNA e anche a DNA/vettore adenovirale hanno un profilo farmacotossicologico complesso e potenzialmente foriero di molteplici conseguenze nocive);
- l'orientamento dell'algoritmo proposto dalle linee guida AEFI dell'OMS che complessivamente favorisce l'esistenza di cause alternative escludendo quindi qualsiasi ruolo per i vaccini, in contrasto con le linee guida dell'Osservatorio di Uppsala per i farmaci, che considerano piuttosto malattie pregresse e/o comorbidità come potenziali concause, producendo di conseguenza avvertenze e controindicazioni all'uso del prodotto, cosa che per i vaccini invece in linea di principio non può mai accadere.

Nella maggior parte degli studi sui vaccini COVID-19, le finestre temporali sono generalmente fissate a due settimane dopo ciascuna dose o in alcuni casi a 4-6 settimane dopo il completamento del ciclo di vaccinazione. Una finestra temporale così ristretta è adottata anche da organismi regolatori, come ad esempio l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), che dichiara apertamente che una finestra temporale di appena due settimane vale anche per eventi gravi e fatali.³⁰ Una stima approssimativa delle conseguenze di questo approccio restrittivo è fornita da un recente studio nelle banche dati sanitarie nazionali del Dipartimento per gli affari dei veterani degli Stati Uniti che valuta la frequenza di una serie di eventi avversi gravi in un periodo di 38 settimane

²⁸ Gundry, S.R. Observational Findings of PULS Cardiac Test Findings for Inflammatory Markers in Patients Receiving mRNA Vaccines. *Circulation* 2021, 144, A10712.

²⁹ <https://esc365.escardio.org/presentation/255414>

³⁰ AIFA. Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19. 27/12/2020 - 26/12/2021. URL: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_annuale_su_sicurezza_vaccini%20anti-COVID-19.pdf.

dopo i vaccini a mRNA COVID-19.³¹ I risultati mostrano il verificarsi di 1.512,9 eventi ogni 10.000 con il prodotto BioNTech/Pfizer e di 1.422,3 eventi ogni 10.000 con il prodotto Moderna, con un eccesso nel gruppo BioNTech/Pfizer di 10,9 ictus ischemici, 14,8 infarti del miocardio, 11,3 altri eventi tromboembolici, e 17,1 lesioni renali, per un totale di 53,1 eventi avversi gravi ogni 10.000 soggetti vaccinati, ovvero circa 1 su 200. Questi risultati sono in qualche modo in accordo con un'analisi secondaria degli eventi avversi gravi negli studi clinici di fase III randomizzati e controllati con placebo sui vaccini BioNTech/Pfizer e Moderna a mRNA COVID-19 negli adulti. I ricercatori si sono concentrati sugli eventi avversi di particolare interesse della Brighton Collaboration.³² I vaccini BioNTech/Pfizer e Moderna a mRNA sono stati associati a un aumento assoluto del rischio di eventi avversi gravi di particolare interesse di 12,5 per 10.000, sulla base di un follow up mediano di circa 2 mesi, e - per confronto - con una riduzione del rischio di ricovero per COVID-19 rispetto al gruppo placebo di 2,3 (BioNTech/Pfizer) e 6,4 (Moderna) per 10.000 partecipanti (nota 48).

Dovrebbe dunque risultare chiaro come aver definito questi prodotti “vaccini” abbia avuto come conseguenza che essi sono stati sottratti a tutta una serie di valutazioni estese e approfondite a livello preclinico e clinico, e anche ai fini della farmacovigilanza post-commercializzazione, che ne avrebbero permesso una molto più rapida ed esaustiva definizione del profilo di rischio, che rimane invece tuttora mal definito e incompleto. A tutt’oggi mancano informazioni di sicurezza riguardo all’uso di questi vaccini in situazioni cruciali quali in gravidanza e allattamento, nei soggetti immunocompromessi, nei pazienti fragili e con comorbidità e nei pazienti con malattie autoimmuni e infiammatorie. Infine, malgrado l’asserito “monitoraggio addizionale” cui questi farmaci dovrebbero essere sottoposti, la segnalazione spontanea è del tutto inadeguata sia per la ridotta quantità di eventi avversi che è in grado di “intercettare” sia per i criteri impiegati nella definizione del nesso causale, che per i vaccini COVID-19 sono del tutto inappropriati. Non possiamo dunque concludere che questi prodotti sono ancora oggi impiegati senza la consapevolezza dei rischi connessi alla loro somministrazione. A nulla a tal proposito vale considerare che essi sono già stati somministrati a miliardi di persone: si trova solo quel che si cerca, e le carenze e l’inadeguatezza dei metodi di vigilanza sulla sicurezza che abbiamo qui illustrato consentono agevolmente di concludere che anche le conseguenze più gravi in queste condizioni rischiano con elevatissima probabilità di passare inosservate.

³¹ Dickerman, B.A., Madenci, A.L., Gerlovin, H., Kurgansky, K.E., Wise, J.K., Figueroa Muñoz, M.J., Ferolito, B.R., Gagnon, D.R., Gaziano, J.M., Cho, K., Casas, J.P., Hernán, M.A. Comparative Safety of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in a Nation-wide Cohort of US Veterans. *JAMA Intern Med* 2022, 182, 739-746.

³² Fraiman, J., Erviti, J., Jones, M., Greenland, S., Whelan, P., Kaplan, R.M., Doshi, P. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. *Vaccine* 2022, S0264-410X(22)01028-3. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.036. Online ahead of print.

Bibliografia di approfondimento

Cosentino M, Marino F. **Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike?** *Int J Mol Sci* 2022, 23: 10881.

Cosentino M, Vernocchi V, Martini S, Marino F, Allasino B, Bälzola MA, Burigana F, Dallari A, Pagano CSF, Palma A, Rango M, On Behalf Of IppocrateOrg Association Working Group For The Early Outpatient Treatment Of Covid-19. **Early Outpatient Treatment of COVID-19: A Retrospective Analysis of 392 Cases in Italy.** *J Clin Med* 2022, 11: 6138.

Cosentino M. **Vaccini e tamponi: chi rischia cosa?** *In: Pandemia: Invito al confronto. Di Blasi F ed. Phronesis; 1° edizione (5 maggio 2022).*

Fazio S, Cosentino M, Marino F, Pandolfi S, Zanolin E, Bellavite B. **The problem of home therapy during COVID-19 pandemic in Italy: Government guidelines versus freedom of cure?** *J Pharm Pharmacol Res* 2022, 6: 100-114.